

FEBRE MACULOSA BRASILEIRA E OUTRAS RICKETTSIOSES

Cid-10: A77 – rickettsioses transmitidas por carrapatos.
A77.0 – febre maculosa brasileira. A77.9 – febre maculosa não especificada

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

A febre maculosa (FM) é uma denominação dada no Brasil a um grupo de zoonoses causadas por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitidas por carrapatos. Assim, para que a infecção ocorra, é necessário que o carrapato infectado esteja fixado ao corpo humano. É uma doença infecciosa febril aguda, de gravidade variável, que pode cursar com formas leves e atípicas, até formas graves com elevada taxa de letalidade. Sua evolução depende da espécie de *Rickettsia* envolvida, do tratamento adequado e oportuno, além de fatores inerentes ao indivíduo (Fang; Blanton; Walker, 2017).

No Brasil, a FM é registrada desde o século passado, tem letalidade e diversidade clínica, passando a ser de notificação obrigatória ao Ministério da Saúde a partir de 2001. Nesse contexto, duas formas clínicas são reconhecidas para a FM no País: febre maculosa brasileira (FMB), causada por *Rickettsia rickettsii*, com casos graves e óbitos, predominando na Região Sudeste e no norte do estado do Paraná; e febre maculosa causada por *Rickettsia parkeri* (FMRP), com casos moderados, registrados nas Regiões Sul, Sudeste e parte da Região Nordeste. Entretanto, atualmente a FM é confirmada em todas as regiões do território nacional, sendo detectada em áreas antes consideradas silenciosas, onde o conhecimento do ciclo enzoótico e epidêmico ainda permanece incipiente (Brasil, 2022a).

► AGENTE ETIOLÓGICO

Bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória do gênero *Rickettsia*, incluída no grupo febre maculosa (Paddock *et al.*, 2008).

Principais agentes etiológicos

Rickettsia rickettsii

No Brasil, a *Rickettsia rickettsii* é o agente etiológico mais prevalente e reconhecido, causador da febre maculosa brasileira (Oliveira *et al.*, 2017; Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Rickettsia parkeri

A febre maculosa produzida por *Rickettsia parkeri* é predominante em áreas de Mata Atlântica, nas Regiões Sul, Sudeste e Nordeste, onde a *Rickettsia parkeri* é o agente etiológico (Krawczak *et al.*, 2016a, 2016b).

► RESERVATÓRIO

Rickettsia rickettsii

Os equídeos, roedores como a capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*), e marsupiais, como o gambá, possuem importante participação no ciclo de transmissão da febre maculosa. Além disso, a capivara atua como hospedeiro amplificador de *R. rickettsii* nas populações de carrapato *Amblyomma*

sculptum (Souza *et al.*, 2009; Szabó; Pinter; Labruna, 2013). O cão doméstico também pode atuar como hospedeiro amplificador de *R. rickettsii* (Souza *et al.*, 2009; Labruna, 2009; Piranda *et al.*, 2011).

Rickettsia parkeri

Euryoryzomys russatus é um pequeno roedor terrestre que tem grande potencial como hospedeiro amplificador de *Rickettsia parkeri*; já o roedor *Akodon montensis* é um possível hospedeiro amplificador (Szabó; Pinter; Labruna, 2013; Krawczak *et al.*, 2016a). Nesse ciclo, os cães com acesso à mata funcionam como um dos carreadores de carrapatos infectados para o ambiente domiciliar ou peridomiciliar (Brasil, 2022a).

► VETORES

No Brasil, os carrapatos já associados à transmissão da *R. rickettsii* são: *Amblyomma sculptum* e *Amblyomma aureolatum* (Pinter; Labruna, 2006; SZABÓ; Pinter; Labruna, 2013; Oliveira *et al.*, 2016).

Para *R. parkeri* cepa Mata Atlântica, o carrapato associado à transmissão é o *Amblyomma ovale* (Spolidorio *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2016).

Outras espécies com envolvimento provável ou potencial são: *Amblyomma dubitatum*, *Amblyomma tigrinum*, *Amblyomma triste* e *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*.

► MODO DE TRANSMISSÃO

Nos humanos, a febre maculosa é adquirida pela picada do carrapato infectado com *Rickettsias*, e a transmissão geralmente ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro:

Rickettsia rickettsii

Tempo de permanência do carrapato no homem: de seis a dez horas, podendo ser menor no parasitismo por *Amblyomma aureolatum* (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Rickettsia parkeri

Tempo de permanência do carrapato no homem: inferior a oito horas (Whitman *et al.*, 2007).

Nos carrapatos, a perpetuação das *Rickettsias* é possibilitada por meio da transmissão vertical (transovariana), da transmissão estágio-estádio (transestadial) ou da transmissão por meio da cópula, além da possibilidade de alimentação simultânea de carrapatos infectados com não infectados em animais com suficiente rickettsemia. Os carrapatos permanecem infectados durante toda a vida, em geral de 18 a 36 meses (Krawczak *et al.*, 2016a).

► PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Febre maculosa brasileira

De 2 a 14 dias (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Febre maculosa por *Rickettsia parkeri*

De 4 a 11 dias (Faccini-Martínez *et al.*, 2018).

► SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal, e a imunidade adquirida possivelmente é duradoura contra reinfecção (Richards *et al.*, 2017; Angerami *et al.*, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Febre maculosa brasileira

A febre maculosa brasileira apresenta um perfil clínico variável, com sinais e sintomas inicialmente leves e inespecíficos, mas com potencial de rápida progressão para formas graves. O início costuma ser abrupto, com manifestação clínica inicial: febre, habitualmente elevada e de início súbito, associada a cefaleia holocraniana de forte intensidade, mialgia generalizada, artralgia, prostração, náusea e vômitos (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Em geral, entre o segundo e o sexto dia da doença, surge o exantema máculo-papular, de evolução centrípeta e predomínio nos membros inferiores, podendo acometer região palmar e plantar em 50% a 80% dos pacientes com essa manifestação. Embora seja o sinal clínico mais importante, o exantema pode estar ausente, o que pode dificultar e/ou retardar a suspeita clínica e o tratamento, importantes fatores associados a um risco aumentado de óbito em pacientes com febre maculosa brasileira. A ausência de exantema não deve ser considerada como critério de exclusão da febre maculosa brasileira como possível hipótese diagnóstica (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Se não tratado, o paciente pode evoluir para um estágio de torpor e confusão mental, com frequentes alterações psicomotoras, chegando ao coma profundo. Icterícia e convulsões podem ocorrer em fase mais avançada da doença. Nessa forma, a letalidade, quando não ocorre o tratamento, pode chegar a 80% (Del Fiol *et al.*, 2010).

Atenção! Na fase inicial da doença, frente ao quadro clínico inespecífico, a febre maculosa brasileira frequentemente é confundida com doenças mais frequentes e de maior incidência, como arboviroses (dengue, Zika, chikungunya), leptospirose, enteroviroses e viroses respiratórias (incluindo-se influenza e covid-19).

Febre maculosa por *Rickettsia parkeri*

A infecção por *R. parkeri* é caracterizada como doença febril aguda autolimitada, de evolução leve ou moderada, sem manifestações graves ou letais. O quadro clínico inicial apresenta febre e a escara de inoculação. A escara de inoculação indica o local da picada do carrapato e caracteriza-se por lesão tipo úlcera, não dolorosa, de centro crostoso-necrótico com halo eritematoso circundante, medindo de 0,5 cm a 2 cm de diâmetro (Faccini-Martínez *et al.*, 2014; 2018).

Outros sinais e sintomas associados incluem: linfadenopatia regional ipsilateral à escara de inoculação, exantema (macular, maculopapular ou maculovesicular), principalmente em tronco e membros, mal-estar geral, cefaléia, mialgias e artralgia – sintomas respiratórios ou gastrointestinais são excepcionais (Faccini-Martínez *et al.*, 2018).

COMPLICAÇÕES

Febre maculosa brasileira

Devido ao acometimento endotelial difuso, diferentes alterações vasculares na microcirculação podem ocorrer durante a evolução da doença: aumento da permeabilidade vascular, hipoalbuminemia, edema, derrames cavitários, edema pulmonar, hipovolemia, alterações hemodinâmicas, distúrbios da coagulação, hemorragias mucosas e cutâneas, micro-oclusões vasculares e lesões teciduais difusas, miocardite, pneumonite, lesões glomerulares e tubulares renais, necrose teciduais (Pinter *et al.*, 2016; Angerami *et al.*, 2021).

Nos casos graves, o exantema, inicialmente maculopapular evolui para petequial, purpúrico, sugerindo maior e mais extenso acometimento endotelial. Em quadros mais severos, as lesões petequiais podem convergir em extensas equimoses e sufusões hemorrágicas. Necrose cutânea e de extremidades são frequentemente observadas em estágios mais avançados (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Após o quinto dia depois do início dos sintomas, é comum a manifestação de:

- Insuficiência renal oligúrica.
- Insuficiência respiratória.
- Manifestações neurológicas.
- Hemorragias (epistaxe, gengivorragia, hematúria, enterorragia, hemoptise e em sistema nervoso central).
- Icterícia.
- Arritmias cardíacas.
- Alterações hemodinâmicas (hipotensão e choque).

Entre as alterações cardiopulmonares, são frequentemente observados:

- Miocardite.
- Pneumonite.
- Edema agudo de pulmão.
- Hemorragia pulmonar alveolar.
- Síndrome da angústia respiratória do adulto.
- Esplenomegalia, hepatomegalia, icterícia, insuficiência renal e, sobretudo, alterações neurológicas (estupor, crises convulsivas, coma) são importantes marcadores de gravidade e mais frequentes em pacientes que evoluem para óbito na febre maculosa brasileira (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

Febre maculosa por *Rickettsia parkeri*

A doença apresenta evolução sem complicações, e não há indicativo de letalidade associada (Faccini-Martínez *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO

► LABORATORIAL

Exames específicos

Reação de imunofluorescência indireta – Rifi

Método sorológico mais utilizado para o diagnóstico das rickettsioses (padrão-ouro). Em geral, os anticorpos são detectados a partir do sétimo até o décimo dia de doença. Os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, entre outras), portanto devem ser analisados com critério. Já os anticorpos IgG aparecem pouco tempo depois dos IgM, e são os mais específicos e indicados para interpretação diagnóstica.

O diagnóstico laboratorial por Rifi é estabelecido pelo aparecimento de anticorpos específicos, que aumentam em título com a evolução da doença, no soro de pacientes.

Deve-se coletar a primeira amostra de soro nos primeiros dias da doença (fase aguda), e a segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta. A presença de aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, observado em amostras pareadas de soro, é o requisito para confirmação diagnóstica pela sorologia. O processamento das amostras deve ser preferencialmente pareado, ou seja, nas mesmas condições e analisadas pelo mesmo operador.

Exemplos de interpretação de resultados de Rifi estão demonstrados no Quadro 1. O resultado deve ser interpretado dentro de um contexto clínico e epidemiológico.

As amostras para sorologia devem ser encaminhadas ao laboratório de referência, acondicionadas em isopor com gelo comum ou gelo seco. A Ficha de Investigação da Febre Maculosa, com informações clínico-epidemiológicas do paciente, deve acompanhar a amostra.

QUADRO 1 – Interpretação de resultados de Rifi para *Rickettsias* do grupo febre maculosa em duas amostras de soro

PRIMEIRA AMOSTRA ^a	SEGUNDA AMOSTRA ^b	INTERPRETAÇÃO E COMENTÁRIO
Não reagente	Não reagente	Descartado
Não reagente	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
Não reagente	128	Confirmado
64	64	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
128	256	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
128	512	Confirmado
256	512	Verificar possibilidade de surgimento/aumento tardio de anticorpos ^c
256	1.024	Confirmado

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

^aPrimeira amostra colhida no início dos sintomas.

^bSegunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta.

^cDiante da possibilidade de retardo na cinética de anticorpos, eventualmente, o surgimento da soroconversão pode ocorrer mais tardiamente. Assim, diante de um caso clínico-epidemiológico compatível, recomenda-se fortemente que uma terceira amostra seja coletada 14 dias após a segunda. Essa recomendação deve ser reforçada, por exemplo, diante de um paciente cujo tratamento com antibioticoterapia específica foi instituído precocemente.

Pesquisa direta da *Rickettsia*

- **Imuno-histoquímica:** realizada em amostras de tecidos obtidas em biópsia de lesões de pele de pacientes infectados, em especial os graves, ou em material de necrópsia, como fragmentos de pulmão, fígado, baço, coração, músculos e cérebro. A imuno-histoquímica em lesões vasculíticas de pele é considerada o método mais sensível para a confirmação de febre maculosa na fase inicial da doença (Brasil, 2021).
- **Técnicas de biologia molecular:** reação em cadeia da polimerase (PCR), realizada em amostras de sangue, coágulos formados após centrifugação do sangue coletado, tecido de biópsia ou necrópsia. Apesar de ser um método rápido, não tem um padrão específico, e a sensibilidade e a especificidade diagnósticas podem variar entre os testes. As técnicas de biologia molecular possibilitam melhor e mais adequada caracterização dos dois grupos de *Rickettsias*: o grupo febre maculosa, no qual estão incluídas *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. africae*, complexo *R. conorii*, entre outros; e o grupo do tifo (GT), constituído por *R. prowazekii* e *R. typhi*. Para esclarecimento de resultados inconclusivos, a PCR deve ser utilizada na primeira amostra (Brasil, 2021).
- **Isolamento:** cultura com isolamento da *Rickettsia* e o método diagnóstico ideal. Deve ser realizado sob condições de biossegurança NB3. O isolamento do agente etiológico é feito a partir do sangue (coágulo) ou de fragmentos de tecidos (pele e pulmão obtidos por biópsia) ou de órgãos (pulmão, baço, fígado obtidos por necrópsia), além do carrapato retirado do paciente. O vetor coletado deverá ser acondicionado em frasco com propiletilíco e encaminhado ao laboratório de referência para ixodídeos (Brasil, 2021).

Exames inespecíficos e complementares

- **Hemograma:** anemia e a plaquetopenia são achados comuns e auxiliam na suspeita diagnóstica. Os leucócitos podem apresentar desvio à esquerda (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).
- **Enzimas:** creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (LDH), aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) e bilirrubinas (BT) estão geralmente aumentadas (Angerami *et al.*, 2021; Pinter *et al.*, 2021).

As amostras para isolamento devem ser coletadas, preferencialmente, antes do uso de antibióticos, exceto as amostras para sorologia, que podem ser colhidas em qualquer tempo, e encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen), devidamente identificadas e acompanhadas das solicitações de exames preenchidas. Também deve ser anexada uma cópia da **Ficha de Investigação da Febre Maculosa** preenchida, para orientar o processo de investigação e identificação laboratorial do agente. A coleta deve ser realizada logo após a suspeita clínica de febre maculosa e de acordo com as normas técnicas.

► DIFERENCIAL

O diagnóstico oportuno é muito difícil, principalmente durante os primeiros dias de doença, quando as manifestações clínicas também podem sugerir leptospirose, dengue, hepatite viral, salmonelose, meningoencefalite, malária e pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* (Brasil, 2021).

Com o surgimento do exantema, os diagnósticos diferenciais são meningococemia, sepse por estafilococos e por Gram-negativos, viroses exantemáticas (enteroviroses, mononucleose infecciosa, rubéola, sarampo), outras rickettsioses do grupo do tifo, erliquiose, borrelioses (doença de Lyme), febre purpúrica brasileira, farmacodermia, doenças reumatológicas (como lúpus), entre outras (Brasil, 2021).

Embora o exantema seja um importante e fundamental achado clínico, sua presença não deve ser considerada a única condição para fortalecer a suspeita diagnóstica (Brasil, 2021).

TRATAMENTO

O sucesso do tratamento, com consequente redução da letalidade potencialmente associada à febre maculosa, está diretamente relacionado à precocidade de sua introdução e à especificidade do antimicrobiano prescrito. As evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas estabelecem que a doxiciclina é o antimicrobiano de escolha para terapêutica de todos os casos suspeitos de infecção pela *Rickettsia rickettsii* e de outras rickettsioses, independentemente da faixa etária e da gravidade da doença. Na impossibilidade de utilização da doxiciclina, oral ou injetável, preconiza-se o cloranfenicol como droga alternativa (Chambers, 2006; Chapman *et al.*, 2006; Sexton; McClain, 2012).

Em geral, quando a terapêutica apropriada é iniciada nos primeiros cinco dias da doença, a febre tende a desaparecer entre 24 e 72 horas após o início da terapia, e a evolução tende a ser benigna. A terapêutica é empregada rotineiramente por um período de sete dias, devendo ser mantida por três dias após o término da febre. Casos com evolução da doença mais grave podem requerer tratamentos mais longos. O esquema terapêutico indicado está apresentado no Quadro 2 (Chapman *et al.*, 2006; Biggs *et al.*, 2006).

A partir da suspeita de febre maculosa, a terapêutica com antibióticos deve ser iniciada imediatamente, não se devendo esperar a confirmação laboratorial do caso.

Não é recomendada a antibioticoterapia profilática para indivíduos assintomáticos que tenham sido recentemente picados por carrapatos, uma vez que dados da literatura apontam que tal conduta poderia, entre outras consequências, prolongar o período de incubação da doença (Brasil, 2021).

A doxiciclina, na apresentação para uso endovenoso, e o cloranfenicol, na apresentação líquida para uso oral, são disponibilizados exclusivamente pelo Ministério da Saúde, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, conforme a *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename* (Brasil, 2022a).

QUADRO 2 – Antibioticoterapia recomendada

ADULTOS	
Doxiciclina	Dose de 100 mg, de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível, a doxiciclina deve ser priorizada.
Cloranfenicol	Dose de 500 mg, de 6 em 6 horas, por via oral, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Em casos graves, recomenda-se 1 g, por via endovenosa, a cada 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, mantendo-se o medicamento por mais de 7 dias, por via oral, na dose de 500 mg, de 6 em 6 horas.
CRIANÇAS	
Doxiciclina	Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é de 2,2 mg/kg, de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível, seu uso deve ser priorizado (Cale; McCarthy, 1997; Mmwr 2000; Purvis; Edwards, 2000; CDC, 2009; Woods, 2013).
Cloranfenicol	Dose de 50 mg a 100 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas, até a recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral, nunca ultrapassando 2 g por dia, por via oral ou endovenosa, dependendo das condições do paciente.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

► OBJETIVOS

A vigilância da febre maculosa compreende a Vigilância Epidemiológica e Ambiental, tendo como objetivos:

- Detectar e tratar precocemente os casos suspeitos, visando reduzir letalidade.
- Investigar e controlar surtos, mediante adoção de medidas de controle.
- Conhecer a distribuição da doença, segundo lugar, tempo e pessoa.
- Identificar e investigar os locais prováveis de infecção (LPIs).
- Recomendar e adotar medidas de controle e prevenção.

► DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos, e/ou tenha tido contato com animais domésticos e/ou silvestres, e/ou tenha frequentado área de transmissão de febre maculosa nos últimos 15 dias.
- Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o segundo e o quinto dias de evolução, e/ou manifestações hemorrágicas.

Confirmado

Critério laboratorial

Indivíduo cujos sinais, sintomas e antecedentes epidemiológicos atendem à definição de caso suspeito e no qual a infecção por *Rickettsias* do grupo febre maculosa tenha sido confirmada laboratorialmente em uma das provas diagnósticas:

- Rifi: quando houver soroconversão dos títulos de Rifi IgG, entendida como:
 - ▶ primeira amostra de soro (fase aguda) não reagente e segunda amostra (colhida 14 a 21 dias após) com título ≥ 128 ; ou
 - ▶ aumento de, no mínimo, quatro vezes os títulos obtidos em relação à primeira amostra, coletada com intervalo de 14 a 21 dias.
- Imuno-histoquímica: reagente para antígenos específicos de *Rickettsia* sp.
- Técnicas de biologia molecular: PCR detectável para o grupo febre maculosa.
- Isolamento: identificação do agente etiológico em cultura.

Critério clínico-epidemiológico

- Todo caso suspeito, associado a antecedentes epidemiológicos (descritos na definição de caso suspeito), que tenha vínculo com casos confirmados laboratorialmente e que:
 - ▶ não tenha coletado material para exames laboratoriais específicos; ou
 - ▶ tenha resultado não reagente na Rifi IgG com amostra única coletada antes do sétimo dia de doença; ou
 - ▶ tenha uma amostra única coletada em qualquer dia de doença com Rifi IgG reagente ou indeterminado com título ≥ 128 ; ou
 - ▶ tenha apenas duas amostras, coletada com intervalo de 14 a 21 em relação à primeira amostra, com aumento de títulos inferior a quatro vezes; ou
 - ▶ a investigação oportuna do LPI detecte a circulação de *Rickettsia* patogênica em vetores.

Define-se como vínculo ter frequentado o mesmo LPI e manifestado sinais e sintomas com intervalo máximo de 14 dias de início dos sintomas do caso confirmado laboratorialmente.

Deve-se sempre priorizar a coleta de amostras clínicas do caso suspeito para realização dos exames laboratoriais e confirmação do diagnóstico etiológico, assim como realização do diagnóstico diferencial para descarte.

O critério clínico-epidemiológico deverá ser empregado apenas para casos em que o LPI pertença a regiões com transmissão da febre maculosa.

Descartado

- Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença.
- Caso suspeito que não se encaixe nos critérios de confirmação.

NOTIFICAÇÃO

Todo caso suspeito de febre maculosa requer notificação compulsória e investigação por se tratar de doença grave. Um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção imediata de medidas de controle.

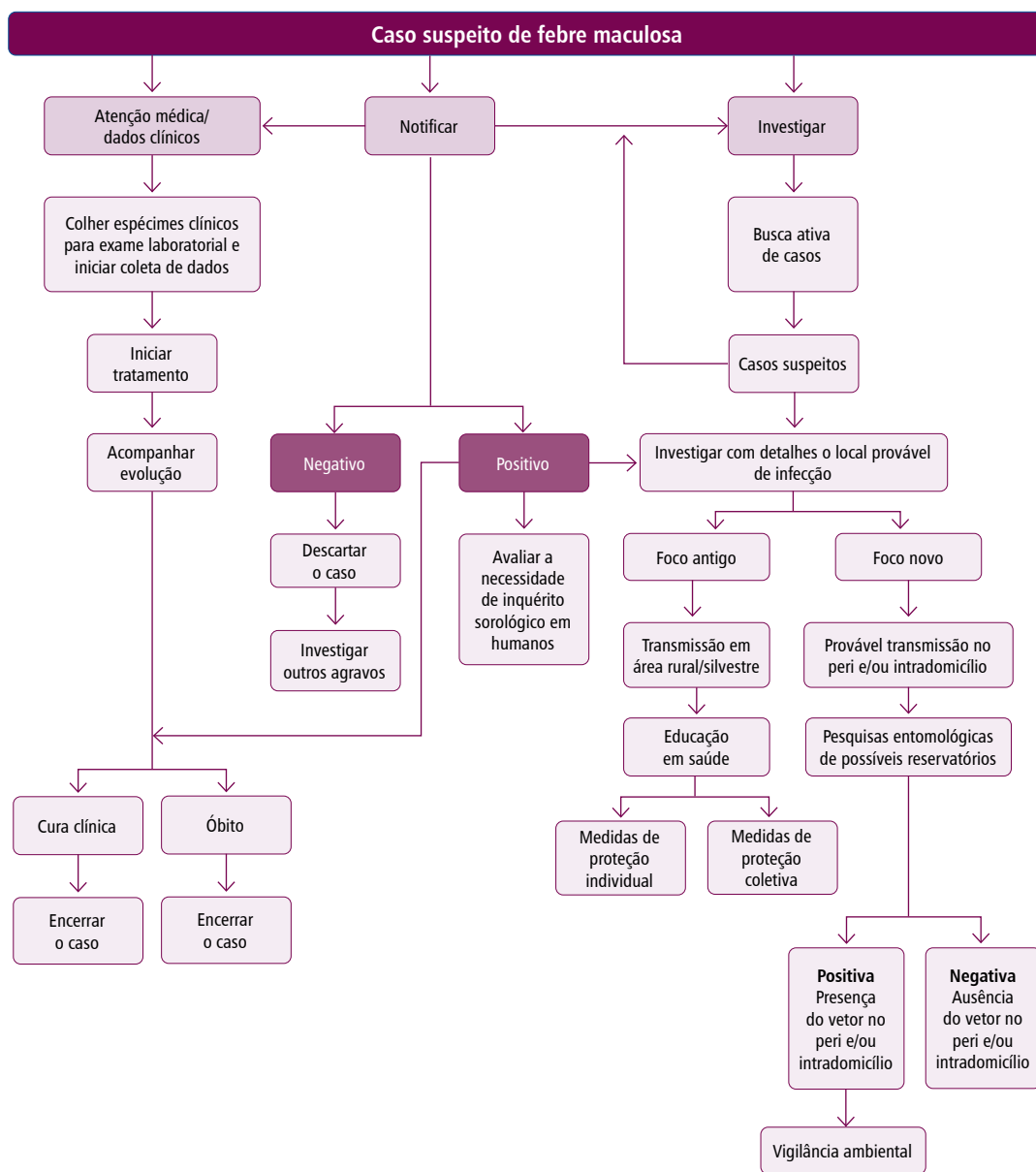
A notificação da febre maculosa deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da **Ficha de Investigação da Febre Maculosa** (Brasil, 2021).

► INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Deve-se iniciar a investigação imediatamente após a notificação para permitir que as medidas de controle e prevenção de novos casos possam ser adotadas em tempo oportuno. Cabe à equipe de investigação confirmar a existência de amostras e encaminhar providências quanto à coleta dos espécimes clínicos necessários para o diagnóstico laboratorial, de acordo com as normas estabelecidas.

Roteiro da investigação epidemiológica

O instrumento de coleta de dados é a **Ficha de Investigação da Febre Maculosa**, padronizada para utilização em todo o País. Todos os campos deverão ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa (Figura 1).

FIGURA 1 – Fluxograma de investigação epidemiológica da febre maculosa brasileira

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Identificação do paciente

Identificação completa do paciente, do local de atendimento e de sua residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Levantar dados junto ao paciente e aos familiares; consultar o prontuário; e, se possível, entrevistar o médico assistente para completar as informações clínicas a respeito dele e definir se o quadro apresentado é compatível com a doença.

Para identificação da área de transmissão

Verificar se os locais de residência, trabalho ou lazer correspondem às áreas de provável transmissão da febre maculosa. Observar se existe alta infestação de carrapatos na área; criação de animais domésticos, como cães e cavalos; e presença de animais silvestres (capivaras, gambás).

Para determinação da extensão da área de transmissão

Na vigência de um número maior de casos, fazer a investigação epidemiológica para buscar estabelecer os mecanismos causais de transmissão da doença e a extensão da área de transmissão.

Coleta e remessa de material para exames

As amostras devem ser coletadas, preferencialmente, antes do uso de antibióticos, exceto para sorologia, que podem ser colhidas em qualquer tempo. A coleta deve ser realizada logo após a suspeita clínica de febre maculosa e de acordo com as normas técnicas. Elas devem ser encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen), devidamente identificadas e acompanhadas das solicitações de exames preenchidas. Também deve ser anexada uma cópia da ficha de investigação epidemiológica preenchida para orientar o processo de investigação e identificação laboratorial do agente. O Quadro 3 mostra, esquematicamente, orientações gerais para os exames específicos laboratoriais.

QUADRO 3 – Orientações para coleta, conservação e encaminhamento de espécimes clínicos

TIPO DE MATERIAL	EXAMES	FASE DE COLETA	QUANTIDADE E RECIPIENTE	CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE
Sangue	Sorologia	1ª amostra: a partir do 1º contato com o paciente. 2ª amostra: de 2 a 4 semanas após a data da primeira coleta.	10 mL em tubo seco (sem anticoagulante)	Após retração do coágulo em temperatura ambiente, colocar em geladeira (4°C a 8°C) por no máximo 24 horas. Encaminhar ao laboratório de referência em caixa isopor com gelo.
	Cultura (isolamento)	Início dos sintomas antes da antibioticoterapia, ou em até 48 horas do início da medicação.	2 mL em tubo seco, e transferir o coágulo para um flaconete com tampa de rosca com 1 mL de meio de transporte(BHI).	Encaminhar ao laboratório de referência em caixa isopor com gelo.
	Reação em cadeia da polimerase	De preferência, nos primeiros 5 dias da doença e, a rigor, antes do início do tratamento antimicrobiano específico.	No mínimo 1 mL, podendo ser encaminhado em tubos contendo EDTA ou coágulo.	Encaminhar ao laboratório de referência no prazo máximo de 8 horas (no caso dePCR, em até 24 horas), em isopor com gelo.
Tecidos, pele, amostras de fígado, pulmão, pele, rim, baço (colhidas em necrópsia)	Cultura (isolamento)	Início do aparecimento da lesão de pele (exantema, petéquias), preferencialmente antes do início da antibioticoterapia.	Colocar o fragmento de pele em flaconete com tampa de rosca com 1 mL de meio de transporte BHI.	Caso não seja possível, congelar em freezer a -70°C ou em nitrogênio líquido. Após o congelamento, transportar em isopor com gelo seco.

continua

conclusão

TIPO DE MATERIAL	EXAMES	FASE DE COLETA	QUANTIDADE E RECIPIENTE	CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE
Tecidos, pele, amostras de fígado, pulmão, pele, rim, baço (colhidas em necrópsia)	Imuno-histoquímica	Necropsia efetuada idealmente antes de se completarem 24 horas após o óbito.	Blocos de parafina contendo quantidade representativa das amostras coletadas. Enviar, com laudo de necrópsia, os achados macro e microscópicos.	Acondicionar os blocos de parafina em embalagem que permita transporte sem danificá-los, em temperatura ambiente (até 40°C no máximo.)
	Reação em cadeia da polimerase	Fragments de biópsia de pele devem conter a lesão vasculítica. Colher, preferencialmente, nos primeiros 5 dias de doença e, impreterivelmente, antes do início do tratamento antimicrobiano específico.	Fragments de tamanho variável, acondicionados em frascos, com meio BHI (infusão cérebro-coração).	Se encaminhado em 24 horas, acondicionar em isopor, com gelo. Para prazos maiores, congelar em freezer a -70°C ou em nitrogênio líquido. Após o congelamento, transportar em isopor, com gelo seco.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Análise de dados

Considerar os aspectos envolvidos relativos a tempo, pessoa e, principalmente, área geográfica. É de fundamental importância que a análise dos dados da investigação permita a avaliação da magnitude e da gravidade do problema (incidência e letalidade), a identificação do local e da extensão da área de transmissão, a fonte de infecção, os vetores envolvidos e a população sob risco.

Encerramento de casos

O caso de febre maculosa deve ser encerrado oportunamente em até 60 dias da notificação. A classificação final do caso deve seguir os critérios descritos no item “Definição de caso”.

Relatório final

Será relevante para melhor compreensão da febre maculosa e da situação epidemiológica dela no Brasil, a qual exige uma vigilância ativa de casos, visando identificar oportunamente novas áreas de transmissão. Deverá apresentar uma análise das condições de ocorrência dos casos, sugestões e orientações para a população e as autoridades locais, sobre o risco do aparecimento de novos casos.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA/VIGILÂNCIA SOBRE FATORES AMBIENTAIS

Para a vigilância ambiental da febre maculosa, é necessário definir a área (ou áreas) corretamente apontada(s) como provável(is) local(is) de infecção em uma investigação de caso. Deve-se considerar, ainda, o tempo entre a ocorrência do caso e o início da investigação. À medida que o tempo passa, começam a acontecer modificações que podem interferir na precisão do resultado (Brasil, 2022a).

Para a execução das atividades de investigação dos casos de febre maculosa, é indispensável o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs). Recomenda-se o uso de vestimentas que evitem o contato direto com os carrapatos. Toda a equipe deve estar devidamente protegida com macacão de manga comprida, com costura dupla, sem bolso ou presilhas, de cor clara, preferencialmente branca, com punhos fechados, capuz, botas e luvas. A parte inferior do macacão deve ser inserida dentro das meias. É recomendado vedar as botas com fita adesiva de dupla-face ou passar uma fita invertida na bota de tal forma que a parte aderente da fita fique virada para fora. Ademais, todas as vestimentas (inclusive calçados e meias) devem ser de cor clara, a fim de facilitar a visualização do vetor (Piesman; Eisen, 2008).

A pesquisa vetorial dos carrapatos ocorre tanto na fase parasitária, na pele de seus hospedeiros, como na fase de vida livre, no ambiente.

No ambiente, podem ser coletados diretamente na vegetação, no peridomicílio ou no intradomicílio. Os vetores no ambiente, em áreas abertas e de fácil acesso, poderão ser coletados pela técnica de arrasto, que consiste na utilização de um pano branco, de preferência de algodão, com dimensões entre 1,5 m de comprimento por 0,90 m de largura, com duas hastes presas a cada extremidade. Recomenda-se percorrer toda a extensão do local da pesquisa, andando lentamente e, a cada 10 m, realizar uma verificação e coleta dos espécimes presos na superfície do pano (Freire, 1982; Sonenshine, 1991).

O uso do dióxido de carbono (CO₂) em armadilhas como atrativo é bastante utilizado, pois ele se assemelha à respiração dos animais, o que atrai os carrapatos. Nesse caso, em armadilhas, recomenda-se a utilização do gelo seco como principal fonte desse gás. O gelo seco (em média 500 g de gelo) poderá ser colocado sobre um pano branco (1 m) esticado sobre o solo. A eficácia da armadilha está limitada à concentração de CO₂ e, dessa forma, pode ser utilizada por um período de aproximadamente uma hora, a depender das condições ambientais do local. Antes do término desse prazo, recomenda-se realizar a retirada dos carrapatos do pano com uso de uma pinça (Norval; Andrew; Yunkjer, 1989; Sonenshine, 1991).

Já para a coleta de carrapatos nos animais, faz-se necessária a aplicação de torções leves, seguidas de movimento de tração, com a utilização de pinça, permitindo que, desse modo, os carrapatos sejam retirados por completo. A remoção cuidadosa evita que o aparelho bucal fique aderido ao hospedeiro, o que pode interferir na identificação taxonômica do vetor e promover reação alérgica local no hospedeiro. É contraindicado o uso de outros métodos que possam vir a perfurá-los, comprimi-los ou esmagá-los, tendo em vista a possibilidade de esses espécimes estarem infectados com patógenos (Brasil, 2022c).

Todos os espécimes coletados deverão estar acondicionados em frascos plásticos, preferencialmente nos modelos de tubo falcon, de cor clara, e preservados em álcool isopropílico. Todos os animais amostrados para a coleta de vetores devem ser, quando possível, utilizados para a coleta de sangue (Brasil, 2022c).

Recomenda-se que, ao final de cada atividade de coleta, sejam tomados cuidados para evitar a translocação de carrapatos para outras áreas. Dessa forma, é sugerido que os EPIs e os demais equipamentos utilizados sejam criteriosamente vistoriados ainda em campo e, quando possível, acondicionados em sacos plásticos transparentes, lacrados, para posterior transporte e manuseio em laboratório (Piesman; Eisen, 2008).

Carrapatos serão coletados e encaminhados ao laboratório para identificação e pesquisa para a presença de *Rickettsias* pela reação em cadeia pela polimerase (PCR), conforme a organização atual dos Laboratórios de Referência Regional e Nacional para o diagnóstico de febre maculosa e outras rickettsioses a partir de amostras de reservatórios e vetores (Brasil, 2022d).

► MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Para a febre maculosa, não há evidências científicas quanto ao emprego das técnicas de imunoprevenção ou quimioprofilaxia como medidas de prevenção e redução do risco, o que torna muito importante a implantação de medidas de prevenção ao parasitismo por carrapatos. As principais atividades preventivas na febre maculosa são aquelas voltadas às ações educativas, informando a população a respeito das características clínicas, das unidades de saúde e dos serviços para atendimento, das áreas de risco, do ciclo do vetor e das orientações técnicas, buscando-se evitar o contato com os potenciais vetores (Brasil, 2022b), como as listadas a seguir.

- Promoção de capacitações de profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico, no tratamento e na vigilância.
- Formulação e implementação de leis voltadas para o controle de animais em área urbana.
- Orientação técnica de veterinários, profissionais do turismo e da agropecuária em geral acerca do controle e/ou do contato com vetores em áreas não urbanas e urbanas.

► OBJETIVOS

- Evitar o contato da população com potenciais vetores.
- Realizar o controle vetorial.

► ESTRATÉGIAS

Ações específicas para área rural (com foco ou fora do foco), localizadas em áreas de produção:

- Criar bovinos separados de equídeos.
- Os banhos com carrapaticidas deverão levar em conta a epidemiologia das fases parasitárias e não parasitárias, o que permitirá diminuir o número de banhos/ano e a diminuição dessas fases.
- Em equinos, os banhos deverão ser realizados com intervalos de, no máximo, dez dias, na época compreendida entre abril e outubro. Esse período se refere ao período larval e de ninfas, estágios mais sensíveis aos produtos químicos.
- A equipe de zoonoses deve estar capacitada para desenvolver as ações de educação em saúde.

Ações a serem adotadas pela Vigilância Epidemiológica e Ambiental, em áreas urbanas de cidades, com confirmação de casos de febre maculosa:

- Promover capacitações frequentes, para profissionais de saúde, e alertar para a importância do diagnóstico precoce e diferencial com outras doenças.
- Informar a população sobre a circulação sazonal do carrapato, como forma educativa e preventiva, respeitando o ano biológico do carrapato e, consequentemente, a ocorrência dos casos (mês de março seria a época ideal, pois antecede o período de alta incidência da população de carrapatos).

- Orientar a população sobre como se proteger, adotando o uso de barreiras físicas quando for se expor a áreas com possibilidade de presença de carrapatos, conforme descrito a seguir:
 - ▶ usar roupas claras e com mangas compridas para facilitar a visualização de carrapatos;
 - ▶ usar calças compridas, inserindo a parte inferior por dentro de botas, preferencialmente de cano longo e vedadas com fita adesiva de dupla-face;
 - ▶ uso de repelentes eficientes contra carrapatos;
 - ▶ examinar o próprio corpo a cada três horas, a fim de verificar a presença de carrapatos – quanto mais rápido forem retirados, menor a chance de infecção;
 - ▶ retirar os carrapatos (caso sejam encontrados no corpo), preferencialmente com auxílio de uma pinça (de sobancelhas ou pinça cirúrgica auxiliar);
 - ▶ não esmagar o carrapato com as unhas, pois ele pode liberar as bactérias e contaminar partes do corpo com lesões.
- Locais públicos conhecidamente infestados por carrapatos devem, por meio de placas, informar seus frequentadores sobre a presença de carrapatos e as formas de proteção.
- A limpeza e a capina de lotes não construídos e a limpeza de áreas públicas, com cobertura vegetal, devem ser planejadas. Para o controle em áreas de ocorrência de foco, a equipe de zoonoses deve ser acionada.

Ações de educação em saúde:

Logo após a suspeição de um caso ou surto, devem ser iniciadas as medidas de esclarecimento à população, mediante visitas domiciliares e palestras nas comunidades, visando transmitir conhecimentos a respeito do ciclo de transmissão da doença, da gravidade e das medidas de prevenção. A maioria das ações exige participação das populações expostas, sendo de grande importância o repasse de informações quanto ao risco de ocorrência de febre maculosa. Devem ser divulgadas mediante técnicas pedagógicas disponíveis e os meios de comunicação de massa, advertindo quanto à importância da doença e aos métodos de prevenção. Todos os níveis de Atenção à Saúde da região deverão ser alertados sobre a ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos ao diagnóstico oportuno e a outros possíveis casos do agravo.

Controle vetorial:

Para medidas de controle, é fundamental o entendimento das fases do ciclo de vida dos carrapatos. O estágio carrapato apresenta maior ocorrência em uma época específica do ano, ou seja, os adultos são caracterizados por ter maior ocorrência nos meses mais quentes e úmidos (outubro a março); as larvas ocorrem no período seco do ano (abril a setembro), com pico predominante de abril a julho, e as ninfas de junho a outubro (Labruna *et al.*, 2002). Considerando o caráter sazonalidade, os carrapatos adultos podem ocorrer durante todo o ano, porém como citado anteriormente, apresentam pico de infestação nos meses referentes à primavera/verão. As fases imaturas dos carrapatos predominam nas estações do outono/inverno (Oliveira *et al.*, 2000; Labruna *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2003; Guedes; Leite, 2008).

As larvas, e principalmente as ninfas, são os estágios mais agressivos ao ser humano, razão pela qual as picadas se intensificam a partir do outono e persistem em frequência elevada até a primavera. Adultos também podem picar os seres humanos, entretanto são maiores e a picada é mais dolorida, portanto são mais perceptíveis (Brasil, 2022b).

A partir da identificação das áreas de risco e da ocorrência comprovada de casos, a Vigilância Epidemiológica e Ambiental deverá atuar ativamente para evitar novas ocorrências. As áreas de risco relacionam-se, principalmente, com a presença e a disponibilidade dos vetores e dos reservatórios.

As medidas de proteção ambiental garantem maior processo de redução de riscos para a proliferação de carrapatos. Essas ações devem ser implementadas de forma concomitante e integrada, tais como algumas medidas apresentadas a seguir:

Garantir a limpeza de ambientes	Manejo com os animais	Promover barreiras físicas
• Promover a ampliação da insolação de áreas antes sombreadas, dificultando a manutenção de estágios imaturos de carrapatos. • Limpar terrenos baldios, parques ou praças gramadas e quintais, reduzindo a altura da vegetação para promoção de maior incidência da luz solar, dificultando a manutenção de estágios imaturos de carrapatos. • Guardar objetos ou insumos utilizados na manutenção de jardins, de parques ou de quintais, reduzindo a proliferação de carrapatos e de roedores que possam ser mantenedores de estágios imaturos no ciclo enzoótico de algumas espécies de carrapatos.	• Garantir aos animais domiciliados o atendimento veterinário para promover estratégias profiláticas à infestação de carrapatos. • Manter pastos ocupados por uma única espécie animal ou, ao menos, evitar agregar equídeos em pastoreio conjunto com outros animais de produção, e realizar rotação de pastagem. • Manter os limites das propriedades públicas e privadas livres de animais silvestres, de produção e domésticos, reduzindo a oportunidade de aproximação de carrapatos com as áreas habitadas urbanas, silvestres ou rurais.	• Promover uma barreira física entre áreas gramadas ou mais arborizadas e áreas de passeio, convívio ou domicílio. • Garantir que pastos mantenham o habitat de mata ciliar preservado, dispondo de uma barreira física para evitar a dispersão de animais silvestres, em especial roedores de menor porte e capivaras. • Utilizar faixa de 1 metro composta de cascalho de pedra ou lascas de madeira seca, reduzindo a migração de carrapatos por meio do solo protegido pela vegetação.

Os acaricidas para animais domésticos possuem diversas combinações e substâncias ativas com o objetivo de liquidar ou, ao menos, repelir carrapatos. Entretanto deve-se considerar que esses ingredientes ativos são nocivos ao meio ambiente e, principalmente, às outras espécies animais e, de forma geral, não tem eficiência comprovada na redução da infestação ao longo do tempo (Piesman; Eisen, 2008; Veríssimo, 2015). Para a implementação efetiva de medidas de controle químico, é necessário que se desenvolvam ferramentas de monitoramento de resistência que sejam robustas e eficientes (Brasil, 2022b).

REFERÊNCIAS

- ANGERAMI, R. N. *et al.* Febre maculosa brasileira e outras rickettsioses no Brasil. In: FOCACCIA, R. (ed.). **Veronesi-Focaccia**: tratado de infectologia. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. v. 1, p. 1025-1048.
- BIGGS, H. *et al.* Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 55, n. RR04, p. 1–27, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2022. Brasília, DF: MS, 2022a. 183 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2021. 1.126 p., il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Febre maculosa**: aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais. Brasília, DF: MS, 2022b. 160 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. **Nota Técnica n.º 113/2022-CGZV/DEIDT/SVS/MS**. Orientações da vigilância entomológica para coleta, acondicionamento e transporte de amostras para pesquisa de potenciais vetores de riquetsias e dá outras providências. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/publicacoes/nota-tecnica-no-113-2022-cgzv-deidt-svs-ms/view>. Brasília, DF: MS, 2022c. Acesso em: 26 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Nota Informativa n.º 9/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS**. Informa sobre a organização atual dos Laboratórios de Referência Regional e Nacional para o diagnóstico de febre maculosa e outras rickettsioses a partir de amostras de reservatórios e vetores. Brasília, DF: MS, 2022d. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/estudos-e-notas-informativas/2022/sei_25000-082851_2022_15_nota-informativa.pdf/view. Acesso em: 30 ago. 2022.

CALE, D. F.; MCCARTHY, M. W. Treatment of Rocky Mountain spotted fever in children. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 31, n. 4, p. 492-494, 1997.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. **Morbidity and Mortality Weekly Report**: Recommendations and Reports, v. 58, n. RR-11, p. 13-16, 2009.

CHAMBERS, H. F. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents *In*: GOODMAN, L.S. *et al.* (ed.) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. Chapter 46. p. 1055-1067.

CHAPMAN, A. S. *et al.* Tickborne Rickettsial Diseases Working Group, 2006. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**: Recommendations and Reports, v. 55, n. RR04, p. 1-27, 2006.

DEL FIOL, F. S. *et al.* A febre maculosa no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 27, n. 6, p. 461-466, 2010

FACCINI-MARTÍNEZ, A. A. *et al.* Febre maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. **Journal of Health and Biological Sciences**, v. 6, n. 3, p. 299-312, 2018.

FACCINI-MARTÍNEZ, A. A. *et al.* Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 28, p. 126-139, 2014.

FANG, R.; BLANTON, L. S.; WALKER, D. H. Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 37, n. 2, p. 383-400, June 2017.

FREIRE, N. M. S. Epidemiologia de *Amblyomma cajennense*: ocorrência estacional e comportamento dos estádios não parasitários em pastagens do Estado do Rio de Janeiro. **Arquivos da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro**, v. 5, p. 187-193, 1982.

GUEDES, E.; LEITE, R. C. Dinâmica sazonal de estádios de vida livre de *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma dubitatum* (Acari: Ixodidae) numa área endêmica para febre maculosa, na região de Coronel Pacheco, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 17, p. 78-82, 2008. Supl. 1.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Ecology of a tick-borne spotted fever in Southern Brazil. **Experimental & Applied Acarology**, v. 70, n. 2, p. 219-229, Oct. 2016a.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Rickettsia sp. strain atlantic rainforest infection in a patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, IL, v. 95, n. 3, p. 551-553, 2016b.

LABRUNA, M. B. Brazilian spotted fever: the role of capybaras. *In*: MOREIRA, J. R. *et al.* (ed.). **Capybara: Biology, Use and Conservation of an Exceptional Neotropical Species**. New York, NY: Springer, 2013. p. 371-383

LABRUNA, M. B. Ecology of rickettsia in South America. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1166, p. 156-166, May 2009.

LABRUNA, M. B. *et al.* Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. **Revista MVZ Córdoba**, v. 16, n. 2, p. 2435-2457, 2011.

LABRUNA, M. B. *et al.* Seasonal dynamics of ticks (Acari: Ixodidae) on horses in the state of São Paulo, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 105, p. 65-77, 2002.

MORBIDITY and Mortality Weekly Report 2000. Consequences of Delayed Diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever in Children - West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. **MMWR**, v. 49, n. 39, p. 885-888, 2000.

NORVAL, R. A. I.; ANDREW, H. R.; YUNKJER, C. E. Use of carbon dioxide and natural or synthetic aggregation-attachment pheromone of the bont tick, *Amblyomma hebreum*, to attract and trap unfed adults in the field. **Experimental & Applied Acarology**, v. 7, p. 171-180, 1989.

OLIVEIRA, P. R. *et al.* Population dynamics of the free-living stages of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae) on pastures of Pedro Leopoldo, Minas Gerais State, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 92, p. 295-301, 2000.

OLIVEIRA, P. R. *et al.* Seasonal dynamics of the Cayenne tick, *Amblyomma cajennense* on horses in Brazil. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 17, p. 412-416, 2003.

OLIVEIRA, S. V. *et al.* *Amblyomma* ticks and future climate: Range contraction due to climate warming. **Acta Tropica**, v. 176, p. 340-348, Dec. 2017.

- OLIVEIRA, S. V. *et al.* An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2016.
- PADDOCK, C. D. *et al.* Rickettsia parkeri rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 9, p. 1188-1196, 2008.
- PIESMAN, J.; EISEN, L. Prevention of tick-borne diseases. **Annual Review of Entomology**, v. 53, p. 323-343, 2008.
- PINTER, A. *et al.* A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 13, n. 151, p. 3-47, 2016.
- PINTER, A. *et al.* Informe Técnico sobre Febre Maculosa Brasileira. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 18, n. 213, p. 54-78, 2021.
- PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Isolation of Rickettsia rickettsii and Rickettsia bellii in cell culture from the tick Amblyomma aureolatum in Brazil. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1078, p. 523-529, Oct. 2006.
- PIRANDA, E. M. *et al.* Experimental infection of Rhipicephalus sanguineus ticks with the bacterium Rickettsia rickettsii, using experimentally infected dogs. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, v. 11, n. 1, p. 29-36, 2011.
- PURVIS, J. J.; EDWARDS, M. S. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, n. 9, p. 871-874, 2000.
- RICHARDS, S. L. *et al.* Do tick attachment times vary between different tick-pathogen systems? **Environments**, v. 4, n. 37, p. 1-14, 2017.
- SEXTON, D. J.; McCLAIN, M. T. **Treatment of Rocky mountain spotted fever. Chloramphenicol:** Drug information. [S. l.]: UpToDate, 2012.
- SOCOLOVSKI, C. *et al.* The relationship between spotted fever group Rickettsiae and ixodid ticks. **Veterinary Research**, v. 40, n. 2, p. 34, Mar./Apr. 2009.
- SONENSHINE, D. E. **Biology of ticks**. New York: Oxford University Press, 1991. 504 p. v. 2.
- SOUZA, C. E. *et al.* Experimental infection of capybaras Hydrochoerus hydrochaeris by Rickettsia rickettsii and evaluation of the transmission of the infection to Ticks Amblyomma cajennense. **Veterinary Parasitology**, v. 161, n. 1/2, p. 116-121, Apr. 2009.
- SPOLIDORIO, M. G. *et al.* Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 521-523, 2010.
- SZABÓ, M. P. J.; PINTER, A.; LABRUNA, M. B. Ecology, biology and distribution of spotted fever tick vectors in Brazil. **Frontiers in Cellular Infection Microbiology**, v. 3, p. 14-27, 2013.
- VERÍSSIMO, C. J. **Controle de carrapatos nas pastagens**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 2015. 106 p.
- WHITMAN, T. J. *et al.* Rickettsia parkeri infection after tick bite, Virginia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 334-336, 2007.
- WOODS, C. R. Rocky Mountain spotted fever in children. **Pediatric Clinics of North America**, v. 60, n. 2, p. 455-470, 2013.